Aus der Orthopädischen Klinik und Poliklinik
der Universität Tübingen
Direktor: Prof. Dr. H. Mau

ERSATZ DES EPIPHYSENFUGENKNORPELS DURCH AUTOLOGE KNORPEL-KNOCHEN-TRANSPLANTATE VOM BECKENKAMM

Eine tierexperimentelle Untersuchung

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

der
MEDIZINISCHEN FAKULTÄT
(Klinische Medizin)

der Eberhard-Karls-Universität
Tübingen

vorgelegt von
Eberhard Armin Floetemeyer
aus Singen/Htwl

1979

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41536516_0049

Aus der Orthopädischen Klinik und Poliklinik
der Universität Tübingen
Direktor: Prof. Dr. H. Mau

ERSATZ DES EPIPHYSENFUGENKNORPELS DURCH AUTOLOGE KNORPEL-KNOCHEN-TRANSPLANTATE VOM BECKENKAMM

Eine tierexperimentelle Untersuchung

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

der
MEDIZINISCHEN FAKULTÄT
(Klinische Medizin)

der Eberhard-Karls-Universität
Tübingen

vorgelegt von
Eberhard Armin Floetemeyer
aus Singen/Htwl

1979

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Dekan: Professor Dr. Dr. N. Schwenzer
1. Berichterstatter: Professor Dr. H. Mau
2. Berichterstatter: Professor Dr. S. Weller

Herrn Professor Mau danke ich für die Überlassung dieses Themas.

Besonderen Dank schulde ich Herrn Dr. Eulert, der mir in allen Einzelfragen und bei der Durchsicht dieser Arbeit unterstützend zur Seite stand.

I N H A L T S V E R Z E I C H N I S

I. ALLGEMEINER TEIL 1

1. Einleitung und Problemstellung 1

2. Historischer Oberblick 3

3. Entwicklung der menschlichen Epiphysenfuge 6

4. Histologischer Aufbau der Wachstumsfuge 10

5. Die enchondrale Osteogenese 15

6. Ernährung der Wachtumsfuge 17

7. Bedeutung der verschiedenen Gefäßsysteme 20

8. Aufbau der Beckenkammapophyse 21

II. SPEZIELLER TEIL 23

1. Material und Methode 23

2. Ergebnisse der Röntgenauswertung 26

3. Diskussion der Röntgenergebnisse 36

4. Histologische Ergebnisse 39

5. Diskussion der histologischen Ergebnisse 46

6. Auswirkung der Beckenkammentnahme auf die Entwicklung der Wirbelsäule der Versuchstiere 48

III. ZUSAMMENFASSUNG UND DISKUSSION 51

IV. LITERATURVERZEICHNIS 55

V. LEBENSLAUF

I ALLGEMEINER TEIL

1. Einleitung und Problemstellung

Der vollständige oder teilweise Ersatz eines wachsenden Knochens einschließlich seiner Wachstumsfuge ist sowohl in Fällen von Röhrenknochenaplasie als auch nach Destruktion oder operativer Entfernung von Skeletteilen von besonderem Interesse. Seit der Jahrhundertwende sind Versuche, bei denen die Epiphysenscheibe im Verband mit dem angrenzenden Knochen transplantiert wurde, wiederholt unternommen worden. Den Berichten mit zufriedenstellendem Weiterwachsen der Transplantate steht eine große Zahl von Fehlschlägen gegenüber, bei denen der transplantierte Knochen zwar eine Stützfunktion übernehmen konnte, die Epiphysenfuge aber ihre Funktion teilweise oder völlig einstellte.

Durch zahlreiche Versuche am Tier (ZOPPI 1900, SILVERSKJÖLD 1934) und am Menschen (KÖTTNER 1913, 1917) stehen uns heute Kenntnisse zur Verfügung, die es u. a. wegen der Antigen-Antikörperreaktion nicht verwunderlich erscheinen lassen, daß heteroplastische Verpflanzungen knorpeliger Wachstumsfugen zum Scheitern verurteilt waren.

Auch haben Tierversuche eindeutig bewiesen, daß homoioplastische Transplantationen von Wachstumsknorpel keine Aussicht auf Erfolg im Sinne einer weiteren Längenzunahme bieten (GALEAZZI 1907, HELLER 1918, SILVERSKJÖLD 1934, RING 1955 u. a.).

Das einzige Verfahren, von dem man sich Aussicht auf Erfolg versprechen kann, bleibt die autologe, freie oder gestielte Verpflanzung der wachsenden Epiphysenfuge (WILLERT u. a. 1965).

In tierexperimentellen Versuchen wiesen EULERT und BITTERAUF 1976 nach, daß der Beckenkammapophysenknorpel, der dem Wachstumsknorpel der langen Röhrenknochen ähnelt, nach autologer Transplantation in den Bereich der vorher entfernten distalen Ulnafuge seine Wachstumspotenz beibehält. Die vorliegende Untersuchung soll experimentell überprüfen

a) welchen Einfluß die Dicke mittransplantierter knöcherner Anteile auf das Wachstum hat,

b) in wieweit sich die Entfernung des Beckenkamms auf die Entwicklung der Wirbelsäule der Versuchstiere auswirkt.

2. Historischer Überblick

Sofern man Reimplantation zu Transplantation rechnen kann (man machte bis in die dreißiger Jahre keinen Unterschied) begann HELFERICH 1891 als erster damit, an jungen Kaninchen die distale Epiphysenfuge und daran haftende geringe Mengen Diaphysen- und Epiphysenknochen zu entfernen, um sie danach wieder an derselben Stelle einzupflanzen. In seiner Veröffentlichung im Jahre 1899 stellte er ein beträchtliches, wenn auch deutlich verringertes Wachstum fest. Die histologische Auswertung der Operationen erfolgte durch ENDERLEIN 1899.

Diese Versuche konnten in späterer Zeit nur mit wechselhaftem Erfolg nachvollzogen werden.

Im Jahre 1900 berichtete ZOPPI nach autoplastischen Epiphysenknorpeltransplantationen bei jungen Kaninchen über das "Funktionieren des Knorpels, indem dieser für Zuwachs sorge und am Ende des Skelettwachstums verschwinde".

GALEAZZI (1907) dagegen fand nach experimentellen homoioplastischen und autologen Transplantationen bei Kaninchen in den meisten Fällen rasches Absterben und Verknöchern des transplantierten Knorpels.

Nach homoioplastischen Verpflanzungen von Wachstumsknorpel an Kaninchen wies HELLER (1914) auf die nur geringe Längenzunahme hin, wohingegen die Reimplantation von Wachstumsknorpel mit knöchernen Anteilen bei Kaninchen deutlich besseres, dennoch verkürztes Wachstum zeigten. Reimplantationen von reinen Epiphysenfugen wiesen nach seinem Bericht von 1918 nahezu normales Wachstum auf.

FOHL (1929) erhielt bei der Oberpflanzung reiner Epiphysenscheiben an Kaninchen ebenso gute Ergebnisse wie HELLER.
SILVERSKJÖLD zeigte 1933/34, daß die Auswechslung von Epiphysenknorpel zwischen zwei gleichen Knochen bei demselben Tier möglich ist, andererseits das Wachstum einer solchen transplantierten Epiphysenscheibe geringer als normal ist.
RING berichtete 1955 über mäßige Erfolge bei der Reimplantation von Fugen mit knöchernen Anteilen beim Kaninchen, ohne Angaben über die Dicke der knöchernen Anteile zu machen.
1965 erhoffte sich HARRIS bessere Ergebnisse aufgrund neuerer Erkenntnisse der Knorpelphysiologie. Er entfernte beim Kaninchen die Wachstumsfuge der rechten Ulna und pflanzte sie nach Entnahme der linken Ulnaepiphysenfuge an deren Stelle ein. Die Läsion auf der rechten Ulnaseite blieb ohne Transplantat. Da ein Vergleich zur normalen Wachstumsrate nicht gegeben war, benutzte er histologische Befunde und röntgenologische Kontrollen in Bezug auf Deformitäten als Kriterium für einen erfolgreichen Abschluß. Sieben von dreizehn Versuchen wurden erfolgreich abgeschlossen.
WILLERT verpflanzte im selben Jahr beim Kaninchen das proximale Fibulaende (Epiphyse, Knorpelfuge, Metaphyse und Teile der Diaphyse) in das Periostbett der operativ entfernten distalen 2/3 des Radius. Er stellte fest, daß die Epiphysen nach Mitverpflanzung großer Teile des Knochens weiterwachsen, eine beachtliche absolute Wachstumsrate aufweisen, jedoch allmählich hinter dem Wachstum des zu vergleichenden Knochens zurückbleiben, was auch schon frühere Autoren

(BORST 1912, GIANI 1918, HELLER 1914, OBATA 1914, von TAPENHEIMER 1915, HEIKEL 1960) durch histologische Auswertungen feststellen konnten.

Die Ursache hierfür sei nach WILLERT in einer zentralen Knorpelnekrose zu suchen.

HARADA (1953) verpflanzte bei Kaninchen Intermediärknorpel der Beckenkammapophyse in die Rückenmuskulatur und stellte ein Überleben der Wachstumsfuge und Knochenneubildung in der Peripherie des Transplantats fest.

3. Entwicklung der menschlichen Epiphysenfuge

Das erste Knorpelgewebe, das sich aus dem mesenchymalen Blastem entwickelt, erscheint in der vierten Fetalwoche (SCHAFFER 1930) und in der siebten bis achten Woche sind alle knorpeligen Skelettteile angelegt (O'RAHILLY, GARDENER und GRAY 1957). Das lockere Mesenchym verdichtet sich dabei zu einer kompakten Zellmasse, in der häufig Mitosen vorkommen. Die glykogenreichen Zellen liegen so nahe beieinander, daß die Interzellularspalten nur elektronenmikroskopisch nachweisbar sind (GODMAN, PORTER 1960 und KNESE, KNOOP 1961). Mit der Ausscheidung von Interzellularsubstanz rücken die Blastemzellen, die man als Chondroblasten bezeichnen kann, wieder etwas auseinander. Es entsteht zunächst nur ein dünnwandiges Fachwerk schwach basophiler Zwischensubstanz. Das jetzt vorliegende Gewebe wird Vorknorpel genannt (nach BUCHER 1965). Mit der Bildung des Vorknorpels werden die äußeren Schichten zum Perichondrium (AMPRINO 1956). Durch schrittweise Vergrößerung der chondroiden Zellen des Vorknorpels und durch Vermehrung der Interzellularsubstanz entsteht das Knorpelgewebe. Die Knorpelzellen (Chondrozyten) liegen häufig zu zweitin einer Höhle (Lacuna) und auch in Gruppen zu drei und vier beieinander. Sie sind eingebettet in hyaline Interzellularsubstanz (KNESE 1970). SCHAFFER (1930) unterscheidet verschiedene Abschnitte der Zellumhüllung. Die Kapsel ist eine die Zellhöhle unmittelbar begrenzende gleichmäßig dünne Schicht der Interzellularsubstanz. Der Zellhof umschließt diese Kapsel oder einen Zellbezirk mit den dazugehörigen Kapseln (Territorium, Chondron nach BENNINGHOFF 1922). Die Interzellularsubstanz enthält Grundsubstanz (Chondroid) und kolla-

gene Fasern. Die Grundsubstanz ihrerseits besteht hauptsächlich aus Chondroitinsulfat. In ihr entstehen wie bei der Bindegewebsbildung durch Sekretion von Tropokollagen aus Chondroblasten Kollagenfasern.

Erneute Zellteilungen mit nachfolgender Vermehrung der Grundsubstanz laufen in zwei Arten ab:

1. Durch das vom Innern des Knorpels nach allen Seiten sich ausbreitende interstitielle (intussuszeptionelle) Wachstum.
2. Durch das vom Perichondrium ausgehende appostionelle Wachstum.

Im fertig gebildeten Knorpel überwiegt bei weitem die feste Interzellularsubstanz.

Mit der Bildung der differenzierten Knorpelgrundsubstanz beginnt die Ossifikation des Skelettknorpels. In etwa der Mitte der Diaphyse treten im Perichondrium Osteoblasten auf, die eine oberflächliche grobfaserige Knochenmanschette bilden (perichondrale Knochenbildung). Das dem perichondralen Knochen anliegende Bindegewebe wird zum Periost. Der perichondrale Knochen nimmt durch Apposition an Dicke zu und dehnt sich gleichzeitig in Richtung der beiden Enden des Skelettstückes, den Epiphysen, aus. Im Innern des Knorpels kommt es währenddessen zu charakteristischen Veränderungen, welche die enchondrale Knochenbildung einleiten. Die Knorpelzellen vergrößern sich und werden auffällig reich an Glykogen sowie alkalischer Phosphatase und Phosphorylase. Es erfolgt eine Einlagerung von Kalksalzen in die Interzellularsubstanz, wodurch die Permeation von Nährstoffen für die Zellen unterbrochen wird. Sie gehen daher zugrunde. Eine solche schon makroskopisch sichtbare Zelle bezeichnet man als Verkalkungspunkt oder auch Ossifikationspunkt, da bald die enchondrale Knochenbildung folgen

wird. Mit fortschreitender Mineralisation dringen durch die Knochenmanschette am Ort der späteren foramina mutricia gefäß- und zellreiches, junges Bindegewebe in den verkalkten Knorpel ein. Durch auftretende Chondroklasten wird Knorpelzwischensubstanz aufgelöst. Es entsteht ein sich vergrößernder Hohlraum, die primäre Markhöhle. Während der frühen Wachstumsperiode besteht die Epiphyse nur aus hyalinem Knorpel. Gegen Ende dieser Zeit erscheinen ein oder mehrere Ossifikationspunkte (BLOOM und FAWCETT 1962), COPENHAVER 1964).

Die Ossifikationspunkte entstehen in verschiedenen Knochen zu unterschiedlichen Zeiten (WEINMANN und SICHER 1955, GARDENER 1961, 1963).

Durch die sich ausdehnende enchondrale Ossifikation der Epiphysenkerne schwindet der hyaline Knorpel immer mehr. Auf der Seite der Gelenkverbindung bleibt eine schmale Knorpelschicht als Gelenkknorpel dauernd erhalten. Auf der anderen Seite stehen sich zwei Verknöcherungsfronten gegenüber, die epiphysäre und die metaphysäre, zwischen denen eine Hyalinknorpelplatte zunächst bestehen bleibt. Die Knorpelplatte, von der das Längenwachstum der Röhrenknochen ausgeht, wird als Wachstumsknorpel (TRUETA und MORGAN 1960, TRUETA und LITTLE 1960, LACROIX 1961, TROUPP 1961) oder als Wachstumsfuge (TRUETA und TRIAS 1961) bezeichnet.

Während der ersten Zeit des Wachstums ist die Längenzunahme der Wachstumsfuge nahezu identisch mit dem Wachstum der knöchernen Epiphyse und Diaphyse, was bedeutet, daß der Knorpel seine Dicke beibehält. Während der letzten Zeit des Wachstums nimmt die Dicke der Fuge allmählich ab, da das Wachstum der Fuge geringer ist als

jenes der knöchernen Epiphyse und Diaphyse (WEINMANN und SICHER 1955, MORSCHER et. al. 1965).

Die Fugendurchbrechung und der Ersatz des Knorpels durch Knochengewebe bedeuten schließlich den Abschluß des Längenwachstums.

4 . Histologischer Aufbau der Wachstumsfuge

Nach der Struktur und der Funktion unterscheidet man beim Wachstumsknorpel verschiedene Zonen (siehe Abb. Seite14).

1. Zone der germinativen Zellen

   Sie umfaßt den größten epiphysären Teil der Wachstumsfuge. Die Zellen liegen vereinzelt oder in Gruppen (TRUETA und MORGAN 1960) und sind gewöhnlich unregelmäßig verteilt (HALL 1965).

   Die Zone ist zu Beginn des Wachstums am größten. Mit zunehmendem Alter verliert sie an Höhe und wird nur noch als schmaler Streifen sichtbar (DODDS 1930, DODDS und CAMERON 1934, COPENHAVER 1964, HALL 1965).

   Hier werden sowohl Knorpelmatrix (DUTHIE und BAKER 1955) als auch Knorpelzellen (COPENHAVER 1964) produziert.

2. Zone der proliferativen Zellen

   Sie schließt sich in metaphysärer Richtung dem stratum germinativum an (TRUETA und MORGAN 1960) und ist gewöhnlich schmaler als die Germinativzellzone (HALL 1965).

Beide zusammen machen in ihrer Dicke etwa die Hälfte der Wachstumsfugen aus (TRUETA und MORGAN 1960). Die Zellen der proliferativen Zone sind in Säulen unterschiedlicher Länge (LACROIX 1951, 1961, WEINMANN und SICHER 1955, TRUETA und MORGAN 1960, Mc LEAN und URIST 1961, HAM und LEESON 1965) oder in Gruppen unterschiedlicher Größe angeordnet (DODDS 1930, BERTHOLD 1954, WEINMANN und SICHER 1955, Mc LEAN und URIST 1961, SALTER und HARRIS 1963). Die Säulen beginnen am Rand der Germinativzone und breiten sich

in metaphysärer Richtung aus (Mc. LEAN und URIST 1961, BEVELANDER 1961, HAM und LEESON 1965). In der Säulenformation sind die Zellen in unterschiedlichem Maße abgeflacht. Die Kern-Plasma-Relation verschiebt sich zugunsten des Kerns. Daher erscheinen die Zellen kleiner (HALL 1965) und variieren auch nur wenig in ihrem Aussehen (TRUETA und MORGAN 1960). Zwischen den Säulen findet sich Knorpelmatrix in Form von Longitudinalsepten unterschiedlicher Größe eingelagert (WEINMANN und SICHER 1955, Mc. LEAN und URIST 1961, BLOOM und FAWCETT 1962). Dieselbe Art von Zwischensubstanz findet man auch zwischen den traubenförmigen Zellgruppierungen in epiphysärer Richtung. Zwischen den Zellen in der Säule sind Transversalsepten, die nicht immer senkrecht zu den Longitudinalsepten liegen (LACROIX 1951). Auch die Dicke der Transversalsepten ist unterschiedlich. Die Mitoseaktivität ist hier viel größer als in der Germinativzellzone. Während der Mitose fungiert jede Säule als Einheit, was bedeutet, daß sich Zellen in einer Säule gleichzeitig teilen. In verschiedenen Säulen geschieht dies zu unterschiedlicher Zeit (HALL 1965). RIGAL (1962) beobachtete, daß die Zellen der germinativen Zone, die direkt vor der Zellsäule liegen, ruhen, wenn sich die Zellen in der Zellsäule teilen. Andere Bezeichnungen für die Zone der proliferativen Zellen sind: Palisadenzellzone (TRUETA und MORGAN 1960), Zone des jungen proliferativen Knorpels (HAM und LEESON 1965), Schicht der Knorpelsäulen (TAILLARD und MORSCHER 1965), Proliferationszone (LACROIX 1961

und HALL 1965, TRUETA und LITTLE 1960, RIGAL 1962).

3. Hypertrophe Zellzone

Da die Zellen einen langsamen Reifungsprozeß durchmachen, kann in metaphysärer Richtung eine Grenze zwischen proliferativer Zone und hypertropher Zellzone nur diffus gezogen werden (TRUETA und MORGAN 1960). Die Knorpelzellen haben hier unterschiedliche Größe. Sie nehmen in metaphysärer Richtung an Volumen zu und werden sphärisch oder kubisch. Die Transversalsepten, die schräg zu den Longitudinalsepten verliefen, kommen mehr und mehr in die waagerechte Position. Eine Parallelstellung zu den Longitudinalsepten ist aber auch möglich, so daß eine hypertrophe Zelle direkt an die andere anschließen kann. Im Endstadium haben die Zellen das Vierfache ihrer Anfangsgröße in Längsrichtung erreicht. In der Breite ist die Größenzunahme etwas geringer. Da gleichzeitig die Longitudinalsepten schmaler werden, wächst die Fuge nicht in transversaler Richtung. Durch die Einlagerung von Glykogen (DIXON und PERKINS 1961, HAM und LEESON 1965) und Fettsubstanzen (BARGMANN 1964) findet man in den Zellen während ihrer Reifung mehr und mehr Vakuolen im Zytoplasma. Die Glykogeneinlagerung hat in der hypertrophen Zone ihren Höhepunkt erreicht. Sie nimmt dann wieder ab. Die reifsten Zellen weisen keine Glykogenablagerungen auf (LACROIX 1961).

Die peripher gelegenen Zellkerne wandern während des hypertrophischen Prozesses ins Zellzentrum TRUETA und MORGAN 1960,

TAILLARD und MORSCHER 1965). Gleichzeitig nimmt das Kernvolumen zu und seine Struktur wird lockerer (Mc. LEAN und URIST, 1961). Wahrscheinlich gibt es im metaphysären Teil dieser Zone keine Knorpelzwischensubstanzproduktion (DUTHIE und BARKER 1955, LEBLOND und GREULICH 1961, JOHNSON 1964).

4. Zone der degenerativen Zellen

Sie liegt im Anschluß an die Zone der proliferativen Zellen (TRUETA und MORGAN 1960, TRUETA und LITTLE 1960, PARK 1964) und erreicht die Metaphyse. Zwischen proliferativer und degenerativer Zone ist der Übergang ebenfalls fließend. Erreichen die Knorpelzellen diese Schicht, nimmt die Vakuolisation noch mehr zu und die Kerne beginnen zu degenerieren (Mc LEAN und URIST 1961). Der Degenerationsprozeß endet mit Absterben und Desintegration der Zellen (TRUETA und MORGAN 1960, SISSONS 1961).
Die Zellhöhle, welche nahe der Metaphyse liegt, scheint leer zu sein (IRVING 1964). Nach TRUETA und MORGAN (1960) enthält diese Schicht nur ein oder zwei Zellen (LACROIX 1951, 1961, HAM und LEESON 1965). Mc LEAN und URIST (1961) berichten, daß bis zu vier Zellen gefunden werden können. Zwischenzellulär findet man hier Kalkablagerungen, weshalb andere Autoren diese Zone als Verkalkungszone (LACROIX 1951, 1961, HAM und LEESON 1965) oder Mineralisationszone (KNESE und KNOOP 1961 a) bezeichnen.

5. Zone enchondraler Ossifikation

Die Grenze zwischen Degenerativzellzone und enchondraler Ossifikationszone ist eindeutig (LACROIX 1951). An dieser Linie erfolgt

die Chondrolyse. Dieser Prozeß schließt die Transversalsepten mit ein. Die Lakunen sind eröffnet. Auch kleine Teile der Longitudinalsepten werden zerstört. Man nimmt an, daß die Lyse von einkernigen Mesenchymzellen wie kapillare Endothenzellen und Bindegewebszellen (IRVING 1964) oder von multinukleären Zellen wie Chondroklasten (DODDS 1932) ausgeht. Entlang der Erosionslinie ist die Lyse begleitet von Mikrohämorrhagien der dort gelegenen Blutgefäße (TRUETA und MORGAN 1960). Zone der enchondralen Ossifikation, Erosionszone (nach MORSCHER et. al. 1965 oder Eröffnungszone (BARGMANN 1964) sind Synonyme.

Ausgehend von der Zone der germinativen Zellen erfolgt in epiphysärer Richtung eine büschel- oder traubenförmige Gruppierung von Knorpelzellen, welche rundlich sind und in der Regel größere und aufgelockertere Kerne besitzen als die Germinativzellen (BERTHOLD 1954).

Aus ihnen entstehen direkt ohne Ausbildung einer Zellsäule hypertrophe Knorpelzellen.

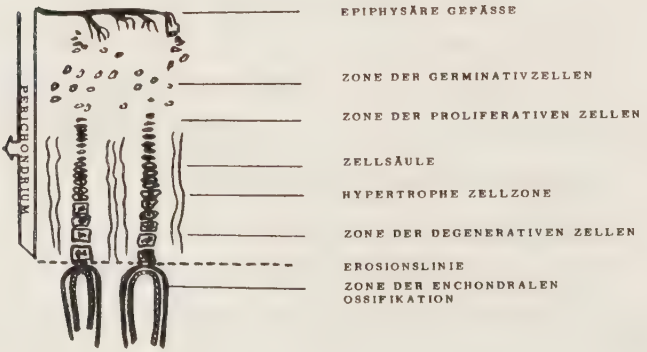

Abb. 1: Schematische Darstellung des histologischen Aufbaus der Wachstumsfuge.

5 . Die enchondrale Osteogenese

Die Diskussion über die Beurteilung der histogenetischen Vorgänge in der Eröffnungszone und der enchondralen Osteogenese ist bis heute nicht abgeschlossen.

Auf der einen Seite wird angenommen, daß die Zellen der hypertrophen bzw. Mineralisationszone absterben, was aufgrund elektronenmikroskopischer Untersuchungen vertreten wurde (LACROIX 1951, SCOTT and PEASE 1965, ZELANDER 1959, TAKUMA 1960).

Auch MATTHIESSEN et. al. (1977) vertreten nach elektronenmikroskopischen Untersuchungen die Ansicht, daß die Knorpelzellen in der Eröffnungszone unter dem Bild einer holokrinen Sekretion absterben. Die Knochenbildung soll durch Osteoblasten erfolgen, die von Periostzellen und anderen "indifferenten" Zellen abstammen. Andererseits wird die Umwandlung der Zellgestalt der Chondrozyten innerhalb der verschiedenen Zonen des Epiphysenknorpels und dessen Stoffwechsel als Reifungsprozeß und Vorbereitung für eine Mineralisation bzw. eine "Verknöcherung" betrachtet (STREETER 1949, FELL and ROBINSON 1933).

KNESE (1970) hat durch elektronenmikroskopische Untersuchungen neben der Eröffnung der Knorpelhöhlen ein Ausschlüpfen von Zellen beobachtet. Die Longitudinalsepten bleiben nach Eröffnung der Knorpelhöhlen bestehen und erhalten einen Überzug enchondralen Knochens, den man als Primärspongiosa bezeichnet. Er ist durch diese Beobachtungen der Ansicht, daß sich die Chondrozyten zum

Teil in der Eröffnungszone in Osteoblasten umwandeln. Diese These wird durch autoradiographische Untersuchungen von HOLTROP (1966) unterstützt. Nach Transplantation von H_3-Thymidin-markierten Knorpelrippen auf nicht markierte Mäuse fand dieser markierte Osteoblasten und Osteozyten. Nach seiner Meinung sei dadurch die Abkunft dieser Knochenzellen gesichert.

KNESE und KNOOP (1961b) beobachten das Herantreten von Gefäßsprossen bzw. aus dem Verband heraustretender Endothelzellen oder von Elementen, die die Gefäße begleiten, ähnlich wie es TAKUMA (1960) beschrieb. Damit werden lichtmikroskopische Untersuchungen von DODDS (1932) bestätigt, nach denen sehr verschiedene Zellformen an der Eröffnung der Knorpelhöhle beteiligt sind. Entgegen früheren Annahmen wird die Primärspongiosa nicht sofort abgebaut (LEBLOND et. al. 1961), sondern gelangt zunehmend zur Diaphyse hin durch die von der Wachstumsfuge ausgehende nachschiebende Knochenneubildung.

6. Ernährung der Wachstumsfuge

Blutgefäße erreichen die Wachstumsfuge von drei Seiten und sind daher eingeteilt in epiphysäre, metaphysäre und perichondrale Blutgefäße (BRODIN 1955, MORGAN 1959, TRUETA und MORGAN 1960, Mc. LEAN und URIST 1961, IRVING 1964, HALL 1965).

1. Epiphysäre Gefäße

Arterien dringen gewöhnlich in die Epiphyse an den Stellen ein, die mit Perichondrium überzogen sind (MORGAN 1959, SALTER und HARRIS 1963, HAM und LEESON 1965, HALL 1965). In der knöchernen Epiphyse verzweigen sie sich und bilden ein Netzwerk mit vielen Anastomosen. Durch die Gefäßaufteilung entsteht an der Knorpelverknöcherungsfront eine Gefäß-Knochenplatte. Arterien, die diese Platte durchlaufen, erfahren weitere Teilungen, so daß jede Arterie, die die epiphysäre Knochenplatte passiert, in etwa vierundzwanzig Kapillaren endet. Die nicht anastomosierenden terminalen Kapillaren breiten sich bis zur kalzifizierenden Zone der hypertrophen Knorpelzellen auf epiphysärer Seite aus, wo sie ein ebenes Ende bilden, bevor sie in den venösen Schenkel münden. Die abfließende Vene muß nicht immer an derselben Stelle die Gefäßplatte durchdringen wie die Arterie. Nach Passage der Gefäßknochenplatte sammeln sich die kleinen Venen in der knöchernen Epiphyse zu Sinusoiden (MORGAN 1959, TRUETA und MORGAN 1960, IRVING 1964, HALL 1965). Die Sinusoide münden in Venen, welche die Epiphysen im selben Bereich verlassen, in dem die Arterie eindringt (NELSON und a. 1960).

2. Metaphysäre Gefäße

Die Gefäße, die die Wachstumsfuge durch den zentralen Teil der Metaphyse erreichen, sind Zweige der arteriae nutriciae. Die arteriae nutriciae dringen in die Knochenmarkshöhle durch Kanäle, die oft schräg zur Longitudinalachse des Knochens liegen. Die Gefäße teilen sich in der Markhöhle in aufsteigende und absteigende Äste (MORGAN 1959, BRANEMARK 1959, GÖTHMANN 1961). Der aufsteigende Ast teilt sich in gewöhnlich vier Zweige. Die Verzweigung erfolgt in unterschiedlichem Abstand vom Gefäßursprung (GÖTHMAN 1961). Die Zweige verlaufen in Richtung der Wachstumsfuge, divergieren und geben Kollateralen zur Versorgung der Corticalis ab. Im Übergangsgebiet zwischen eigentlichem Schaft und der Metaphyse erfolgt eine weitere reichliche Aufteilung. Die sich durch die zahlreiche Verzweigung bildenden feinen Arteriolen teilen sich nicht mehr weiter auf, sondern verlaufen parallel und gerade und enden als Kapillaren meistens an einer degenerativen Zelle des Säulenknorpels. In der Regel erreicht eine Kapillare nur eine einzige Zellsäule. Dort kehrt sie als venöser Schenkel um und läuft zurück ins Knochenmark, wo sie in Sinusoide mündet. An ihrem Ende, direkt an den degenerativen Zellen erscheinen die Kapillaren aufgequollen und bestehen nur aus einer Membran und Endothelzellen (CAMERON 1961, IRVING 1964). Nach TRUETA und LITTLE (1960) und TRUETA und MORGAN (1960) sind die Kapillaren offen.

Die peripheren Gefäße der Metaphyse stammen von periostalen Arterien, die im metaphysären Bereich das Periost durchdringen,

sich zunehmend in kleinere Gefäße aufteilen und ein anastomosierendes Netzwerk bilden. Aus diesem Netzwerk gehen schließlich in der Nähe der Fuge Arteriolen und aus diesen Kapillaren hervor, die ebenfalls den Wachstumsknorpel erreichen.

3. Perichondrale Gefäße

Neben den epi- und metaphysären Gefäßen gibt es ein Gefäßsystem im Perichondrium.

Eine kleine Arterie, welche um die Peripherie der Wachstumsfuge verläuft, wird durch kleine Zweige und Anastomosen periostaler Arterien gebildet. Die circumferierende Arterie hat daher Verbindung zur metaphysären und epiphysären Blutzirkulation (MORGAN 1959).

7. Bedeutung der verschiedenen Gefäßsysteme

Die epiphysären Gefäße sollen verantwortlich sein für die Ernährung der Chondrozyten in der Zone der germinativen Zellen und der Zellen der Proliferationzellzone (TRUETA und MORGAN 1960, u. a.). Die dem Perichondrium benachbarten Zellen erhalten ihre Ernährung wahrscheinlich von perichondralen Gefäßen (BRODIN 1955, MORGAN 1959, Mc LEAN und URIST 1961, IRVING 1964).
Den metaphysären Gefäßen schreibt man keinerlei Bedeutung für die Ernährung der Zellen des Wachstumsknorpels zu. Sie sollen aber wichtig sein für die enchondrale Ossifikation und Chondrolyse entlang der Erosionslinie. Zusätzlich sollen sie die Zellen ernähren, die an der enchondralen Ossifikation teilhaben (TRUETA und MORGAN 1960, TRUETA und LITTLE 1960, TRUETA und AMATO 1960, Mc. LEAN und URIST 1961, SALTER und HARRIS 1963).
BRODIN (1955) und IRVING (1964) sagen andererseits, daß die Knorpelzellen der Wachstumsfuge auch ihre Ernährung von metaphysären Gefäßen erhalten können.
TRUETA und MORGAN errechneten 1960, daß vier Fünftel der Kapillaren, die die Fuge von metaphysärer Seite erreichen, von den arteriae nutriciae stammen, der Rest komme von den das Periost durchbrechenden Arterien.
Venöse Gefäße, die nach den Sinusoiden folgen, bilden eine zentrale Vene, die etwa in der Mitte der Diaphyse sich mit der zentralen Vene der Gegenseite verbindet und die das Knochenmark durch das foramen emissarium verläßt (MORGAN 1959). Zusätzlich gibt es kleinere Venen, die die Markhöhle via foramen nutricia verlassen. Die Venen der Metaphyse münden also durch Anastomosen in periostale Venenplexus.

8. Aufbau der Beckenkammapophyse

Nach der Einteilung von SCHAFFER (1930) zählt das Knorpelgewebe der Apophysen zu den sogenannten sekundären Knorpelbildungen. Der primäre Knorpel bildet die Skelettanlange im engeren Sinne. Beide sind wegen der Maskierung der kollagenen Fasern als hyaliner Knorpel anzusehen (KNESE und BIERMANN 1958).
Dennoch unterscheiden sie sich in der Struktur und in der Faseranordnung.
Die Kollagenfasern bilden im Ansatzknorpel der Muskelsehnen des Trochanter minor ein rhombisches Maschenwerk, in dessen Netzlücken jeweils nur eine spindelförmige Knorpelzelle liegt. Ballungen von mehreren rundlichen Zellen wie in anderen hyalinen Knorpeln fehlen (KNESE 1970).
Zum Knochen hin zeigen die Fasern einen mehr parallelen Verlauf, d. h. es bildet sich eine Art chondroides Gewebe, das zum Markraum hin in eine Zone der Knochenneubildung übergeht.
Mc. LEAN und BLOOM (1940) weisen darauf hin, daß bei dieser Form der Osteogenese die Ausbildung der hypertrophen Zellen fehlt. Bei dieser Art von Knochenneubildung geht der Knorpel in breiter Front in Knochengewebe über, ohne daß Knorpelhöhlen eröffnet werden und knorpelige Interzellularsubstanz verschwindet.
KNESE (1970) bezeichnet dies als "Metaplastische Knochenneubildung".
PONSETI et al. (1968) zeigen, daß auch die Beckenkammapophyse des Menschen hauptsächlich durch hyalinen Knorpel gebildet wird,

in dem die Zellen unregelmäßig verteilt sind.
Durch die mehr oder weniger häufige Anwesenheit von zwei oder mehreren Zellen in einer Kapsel schließen sie das Vorhandensein einer ruhenden Knorpelzellschicht wie bei Wachstumsfugen langer Röhrenknochen aus. Spindelförmige Knorpelzellgruppen sind durch Grundsubstanzsepten getrennt. Die Septen sind oft breit und reich an kollagenen Fibrillen. Eine dicke Bindegewebsschicht bildet das Perichondrium, welches über dem Knochen zum Periost wird. Eine Besonderheit der Beckenkammapophyse liegt in der Ausbildung von Ossifikationszentren innerhalb des Knorpels. Bis zum Auftreten dieser sekundären Knochenzentren im Adoleszentenalter bleibt am Beckenkamm eine breite Knorpelschicht erhalten. Die Verknöcherung ist röntgenologisch (RISSER und FERGUSON 1936) etwa nach dem sechzehnten bis siebzehnten Lebensjahr abgeschlossen.

II SPEZIELLER TEIL

1. Material und Methode

Die experimentelle Studie wurde an 50 Kaninchen durchgeführt. Zum Zeitpunkt der Operation lag das Alter der Tiere zwischen vier und sechs Wochen.
Als Wachstumsvergleich diente die Längenzunahme der gegenseitigen Ulna desselben Tiers. Vier Kaninchen mußten wegen Infektion oder aus anderen Gründen aus der Versuchsreihe ausgesondert werden.

Operationsverfahren

Unter einmaliger Gabe von Urethan (1g Urethan/kg Körpergewicht) und zusätzlicher lokaler Anästhesie mit 1%iger Scandicainlösung (bzw. Meaverinlösung) wurde das distale Ende der Ulna von einem Hautschnitt an der lateralen Seite der Vorderpfote aus freigelegt.
Nach Längsspaltung und vorsichtigem Abschieben des Periosts wurde die gesamte distale Wachstumsfuge so weit entfernt, daß die Spongiosa von Epiphyse und Metaphyse freilag. Danach erfolgte ein Hautschnitt über dem gleichseitigen Beckenkamm. Nach Darstellung der Beckenschaufel wurde diese von ihren Muskelansätzen befreit und distal abgetrennt. Die breite Bindegewebsschicht, die sich in das Periost fortsetzt, wurde unter Zuhilfenahme einer Lupenbrille mit der Rasierklinge entfernt, ohne den Knorpel zu verletzen. Aus den mittleren Teilen des Beckenkamms wurde nach

dieser Säuberung das Transplantat entnommen. Man unterschied zwei Gruppen:

Gruppe 1: Transplantation von Wachstumsknorpel mit geringen knöchernen Anteilen, deren Stärke unter 1 mm betrug.

Gruppe 2: Transplantation von Wachstumsknorpel mit knöchernen Anteilen, deren Stärke zwischen 3 mm und 4 mm betrug.

Um eine möglichst genaue Defektausfüllung zu bewirken, mußten zum Teil weitere knöcherne Anteile der Ulna entfernt werden. Anschließend erfolgte die Ausfüllung der gesetzten Läsion mit dem Transplantat.

Proximal davon wurde ein Metalldrahtmarkierungsfaden durch die laterale Corticalis der Ulnadiaphyse für die röntgenologische Kontrolle angelegt. Anschließend Naht des Periosts, die das Transplantat sichert, Hautnaht. Danach wurde die operierte Extremität mit einem Heftpflasterverband stabilisiert. Auf der Gegenseite wurde ein vergleichbares Trauma gesetzt, in dem Hautschnitt, Periostfreilegung und Implantation eines Markierungsdrahtes durchgeführt wurde.

Röntgenkontrolle

Die erste Kontrollaufnahme im anterior-posterioren Strahlengang wurde direkt postoperativ durchgeführt. Während der folgenden 4 Wochen erfolgten Kontrollen in 7-tägigem Abstand, danach bis zum Abschluß des Experiments nach der 24. postoperativen Woche in 14-tägigem Intervall. Die Röntgenaufnahmen wurden unter Standardbedingungen mit 100 cm Focus-Film Abstand angefertigt. Zum Aus-

schluß von Projektionsfehlern wurde gleichzeitig ein Metallmaßstab mitgeröngt.

Es wurde jeweils der Abstand zwischen Markierungsdraht und proximaler Begrenzung der Ulnafuge in den oben genannten Zeitabständen gemessen. Meßungenauigkeiten bis zu ungefähr 1/2 mm müssen dabei in Kauf genommen werden. Die Längenzunahme der transplantierten Seite wird in Prozent zur Kontrollseite angegeben, wobei die Wachstumsrate der nicht transplantierten Seite als 100 % angesehen wird.

Histologische Auswertung

Die Tiere wurden jeweils am 1., 2., 3., 5., 7., 10. und 14. postoperativen Tag und danach in wöchentlichen Abständen getötet. Nach Entnahme der operierten und nicht operierten Ulna sowie des noch vorhandenen Beckenkamms wurden diese Präparate in 4%iger Formalinlösung nach LITTLE (ROMEIS 1968) fixiert. Nach Entkalkung mit EDTA gemäß STREEBNY und NIKIFORUK 1951 (ROMEIS 1968) wurden die Präparate in Parablast eingebettet und danach mit einem Leitzmikrotom geschnitten.

Als Kombinationsfärbung wandten wir Alcianblau nach ARNOLD (1968) und VAN GIESON (ROMEIS 1968) in der von RODEGERDTS 1976 beschriebenen Form an. Zusätzlich wurde von allen Schnitten eine HE-Färbung durchgeführt. Die Eindeckung erfolgte in DE-Pex.

2 . Ergebnisse der Röntgenauswertung

2.1. Transplantation von der Beckenkammapophyse mit geringen knöchernen Anteilen.

Anzahl der Tiere: n = 23

Eine feste Verheilung des Transplantats zeigte sich nach der 1. Woche. Zu diesem Zeitpunkt ist auch der Beginn der enchondralen Knochenbildung in metaphysärer Richtung in der Mehrzahl der Fälle zu beobachten. Die Verknöcherung zur Epiphyse hin, die eine Verschmälerung des Transplantates zur Folge hat, beginnt in der Regel um die 4. postoperative Woche, in Einzelfällen auch schon etwas früher. Fugennahe Anteile, sowohl der Metaphyse als auch der Epiphyse sind verbreitert.

Abb. 2: In metaphysärer Richtung bereits ausgeprägte, auf epiphysärer Seite beginnende Ossifikation um die 4. postoperative Woche. Tier Nr.189

Erste Ossifikationszentren im Transplantat findet man etwa um die 6. postoperative Woche. Sie sind die Ursache der deutlichen Fugenverschmälerung und zeitweilig auftretenden Zweiteilung des Fugenspaltes.

Abb. 3: Auftreten von Ossifikationszentren um die 6. postoperative Woche, gleiches Tier wie Abb.2 .

Am Ende der 24. postoperativen Woche zeigt sich in günstigen Fällen eine nur mäßige Verkürzung gegenüber der Kontrollseite, die mit einer entsprechenden Ulnardeviation einhergeht. Deutliche Wachstumsretardierungen durch frühzeitige Verknöcherung wiesen 4 von 23 Tieren auf.

Abb. 4: Verkürzung der Ulna und leichte Ulnardeviation um die 24. postoperative Woche. Gleiches Tier wie Abb. 2 .

In Fällen, in denen das gesamte Transplantat eine nekrotische Verknöcherung erfährt, resultiert immer eine erhebliche Verkürzung der transplantierten Seite, die mit deutlichem Fehlwuchs einhergeht. Der Fehlwuchs kann auch durch partielle Nekrosen in Form isolierter Knochenspangen mit einer Ausbreitung von der Epiphyse bis zur Metaphyse hervorgerufen werden.
Die Mittelwerte der 23 beobachteten Fälle weisen innerhalb der 1. Woche ein Wachstum von 45% im Vergleich zur Kontrollseite auf. Die Werte nehmen im weiteren Kurvenverlauf zu und finden ihr Maximum um die 8. bis 10. postoperative Woche. Zu dieser Zeit beträgt das Wachstum unter Hinzunahme auch der 4 nekrotischen Fälle

84% der Kontrollseite. Später erfährt die Kurve einen kontinuierlichen Abfall bis auf 71% am Ende der 24. Woche.

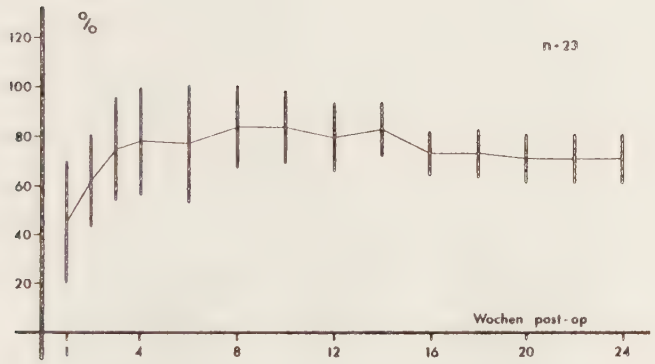

Abb. 5: Prozentuales Wachstum der Knorpeltransplantate mit geringen knöchernen Anteilen. Mittelwertkurve mit Standardabweichnung.
Abszisse: Postoperativer Zeitraum in Wochen
Ordinate: Wachstum in Prozent. Kontrollseite = 100 % Wachstum

Eine erneute Darstellung, die die Nekrosen ausschließt, zeigt in der 1. Woche ein Wachstum von 43 % gegenüber der Kontrollseite. Später erfolgt ein steiler Anstieg bis zur 10. postoperativen

Woche mit einer Wachstumsrate von 90 %. Von diesem Maximalwert fällt die Kurve anfangs etwas steiler ab, um hinterher wieder flacher abfallend die Endwerte von 74 % am Ende der 24. Woche im Vergleich zur Kontrollseite zu erreichen.

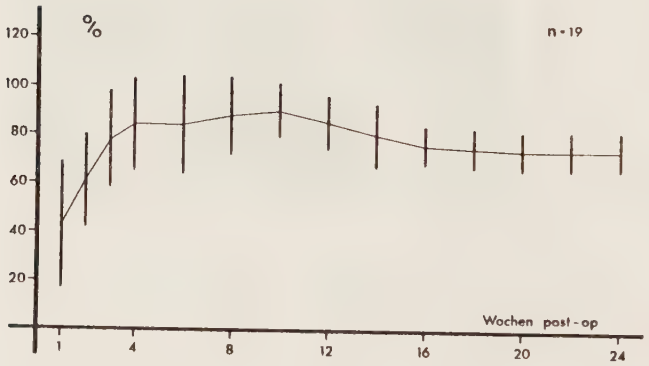

Abb. 6: Prozentuales Wachstum der Knorpeltransplantate mit geringen knöchernen Anteilen unter Ausschluß der Nekrosen.
Mittelwertkurve mit Standardabweichung
Abszisse: Postoperative Zeitabstände in Wochen
Ordinate: Wachstum in Prozent.
Kontrollseite = 100 % Wachstum

2.2. Transplantation von Beckenkammapophysenknorpel mit großen knöchernen Anteilen.

Anzahl der Tiere: n = 23

Nach der ersten Woche läßt sich der transplantierte Knochen vom Wirtsknochen deutlich unterschieden, obwohl das Transplantat zu diesem Zeitpunkt in der Regel eingeheilt ist. Der Spalt zwischen Ulnaepi- und -metaphyse ist verbreitert. Der Transplantatknochen weist zu diesem Zeitpunkt eine unruhige Struktur und vermehrte Kalksalzdichte auf.

Abb. 7: Transplantat mit großen knöchernen Anteilen am 7. postoperativen Tag.
Einheilung, aber noch deutliche Abgrenzung gegenüber dem Transplantat. Tier Nr. 181.

Am Ende der 2. Woche erscheinen diese Veränderungen homogener, obwohl zum Teil eine sklerotische Bande immer noch auf die Grenze zwischen Wirtsknochen und Transplantatsknochen hinweisen kann. Die Vergrößerung des Spalts zwischen Epiphyse und Metaphyse nimmt erst nach Ablauf der 2. Woche ab. Die enchondrale Ossifikation auf der metaphysären Seite findet in der Regel am Ende der 2. Woche statt, in Ausnahmefällen schon früher. Auf der epiphysären Seite tritt sie erst am Ende der 4. Woche auf. Ihr folgt eine Breitenzunahme der Epiphyse. Ossifikationszentren innerhalb des Transplantats treten in der Regel am Ende der 6. Woche auf.

Abb. 8: Verknöcherungszentren im Transplantat. Deutliche metaphysäre und epiphysäre Ossifikation.
6. postoperative Woche, dasselbe Tier wie Abb.7 .

Sie nehmen an Größe zu, werden dichter und können dadurch das Transplantat teilen.

Obwohl nahezu bis zum Wachtumsabschluß ein röntgennegativer Fugenspalt nachweisbar sein kann, kommt es charakteristischerweise zu einer frühen Abnahme der Wachstumspotenz des Transplantats.

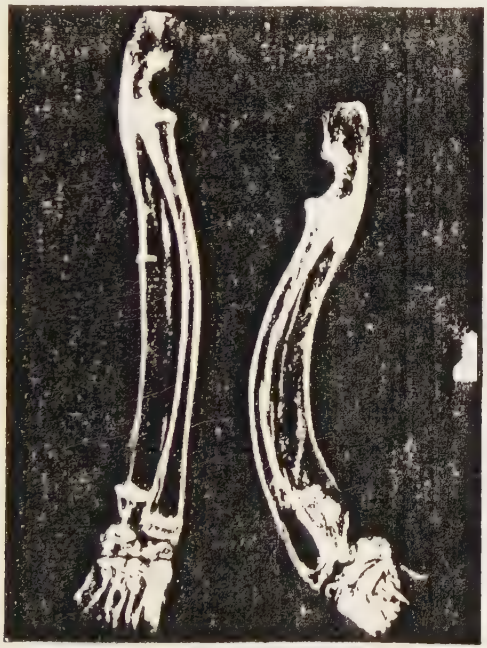

Abb. 9: Deutliche Ulnarverkürzung und Ulnadeviation bei röntgennegativer Knorpelscheibe im Transplantatbereich.
24. postoperative Woche, dasselbe Tier wie Abb. 7.

Es gab aber auch Tiere, bei denen ein deutliches enchondrales Wachstum vom Transplantat ausging, ohne daß man eine allzustarke Ulnaverkürzung fand. Dies war als günstiges Ergebnis anzusehen.

Von 17 Tieren, die länger als 6 Wochen kontrolliert wurden, weisen 8 Tiere deutliche Nekrosen im Transplantatbereich auf. Auch hier finden wir zwei Formen:

1. Partielle Nekrosen mit spangenförmiger Überbrückung von Epiphyse und Metaphyse
2. Innerhalb kurzer Zeit die gesamte Fuge umfassende Nekrose.

Solche Nekrosen sind spätestens bis zur 4. Woche deutlich erkennbar. Das durchschnittliche Wachstum bei einer Gesamtzahl von 23 Tieren erreicht in der 1. postoperativen Woche 29 % des Wachstums der Kontrollseite. Es folgt langsames Ansteigen mit einem Maximum am Ende der 6. Woche mit 75 %. In der Folgezeit sinkt die Wachstumskurve kontinuierlich bis zu einer Längenzunahme von 59 % am Ende der 24. postoperativen Woche.

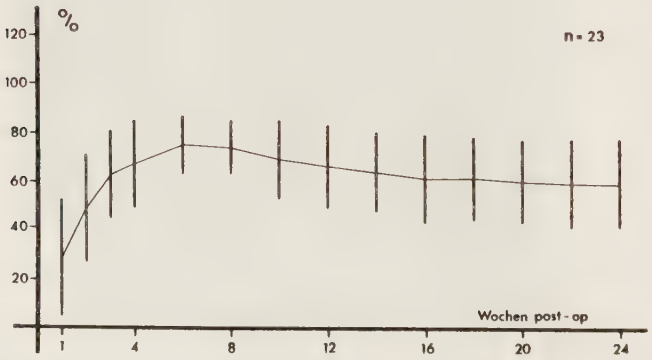

Abb. 10: Prozentuales Wachstum der Knorpeltransplantate mit großen knöchernen Anteilen, Mittelwertkurve mit Standardabweichung
Abszisse: Postoperative Zeitabstände in Wochen
Ordinate: Wachstum in Prozent, Kontrollseite = 100 % Wachstum

Bei Nichtberücksichtigung der 8 Nekrosen findet man in der 1. postoperativen Woche ein Wachstum der transplantierten Seite von 33 %, welches kontinuierlich bis zur 6. Woche auf 77 % im Vergleich zur Kontrollseite ansteigt. Danach erfolgt ein langsamer Abfall auf eine Wachstumsrate von 70 % am Ende der 24. postoperativen Woche.

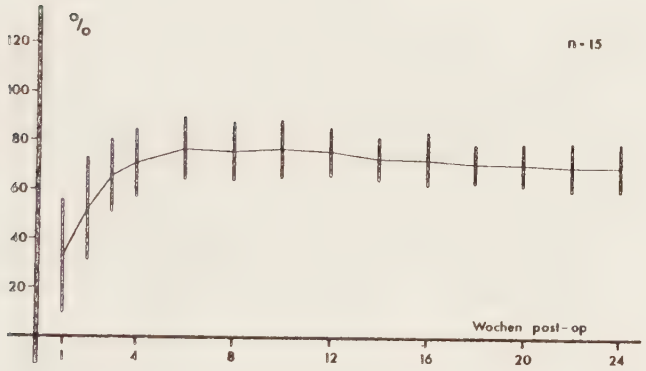

Abb. 11: Prozentuales Wachstum der Knorpeltransplantate mit großen knöchernen Anteilen unter Ausschluß der Nekrosen.
Abszisse: Postoperative Zeitabstände in Wochen
Ordinate: Wachstum in Prozent, Kontrollseite = 100 % Wachstum

3 . Diskussion der Röntgenergebnisse

Einen Überblick über die Verlauskurven aller operierten Tiere, getrennt nach den beiden Versuchsgruppen, vermittelt Abb. 12.

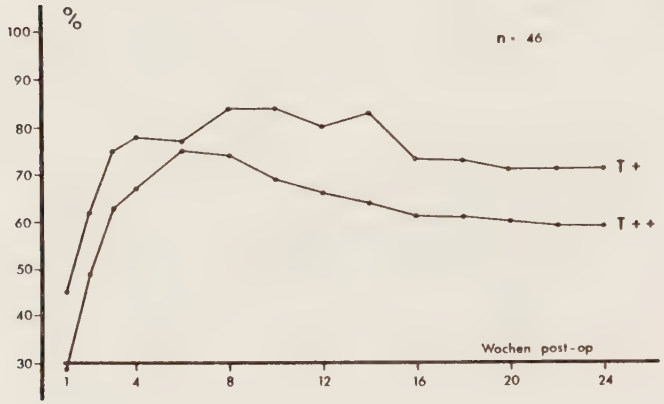

Abb. 12: Mittelwertskurve aller operierten Tiere, auch derjeniger mit deutlichen Wachstumsstörungen.
Abszisse: Beobachtungszeitraum in Wochen postoperativ
Ordinate: Wachstum in Prozent, Kontrollseite = 100 % Wachstum.
T^{++} = Transplantation mit großen knöchernen Anteilen
T^{+} = Transplantation mit kleinen knöchernen Anteilen.

Deutliche Unterschiede in der Wachstumsrate finden wir am Ende der 1. Woche. Während die Längenzunahme der transplantierten Seite mit wenig knöchernen Anteilen 45 % der Kontrollseite beträgt, liegen die Werte bei großen mittransplantierten knöchernen Anteilen (Gruppe 2)

bei 29 %. Ein nahezu paralleler Verlauf beider Kurven folgt bis zur 3. Woche. Danach erreichen die Kurven zu unterschiedlichen Zeiten ihr Maximum, wobei die Transplantate mit geringen Knochenanteilen ein Wachstum von 84 % um die 8. bis 10. Woche erreichen, jene der Gruppe 2 mit 75 % um die 6. Woche. Nach Erreichen ihres Maximums fallen beide Kurven in ähnlicher Weise ab, bis zu einer Wachstumsrate von 71 % bei Gruppe 1, gegenüber 59 % bei Gruppe 2. Zwischen beiden Versuchsreihen läßt sich bei einem Signifikanzniveau von 0,1 eine Signifikanz feststellen.

Einen ähnlichen Verlauf der Kurven finden wir bei Ausschluß der Nekrosen. Einem steilen Kurvenanstieg folgt ein Maximum, das zu unterschiedlicher Zeit erreicht wird. Danach zeigt sich ein etwas geringerer Kurvenabfall, der beim Transplantat mit wenigen Knochenanteilen Wachstumswerte von 74 %, bei größeren mitverpflanzten Knochenanteilen Endwerte von 70 % erreicht.

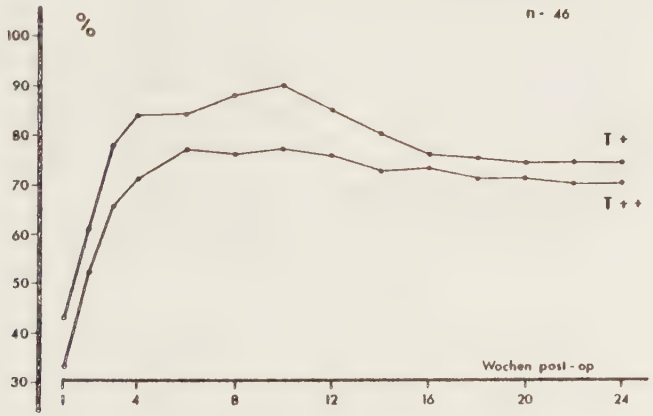

Abb. 13: Mittelwertskurve aller operierten Tiere, unter Ausschluß der Nekrosen.
Abszisse: Postoperative Zeitabstände in Wochen
Ordinate: Wachstum in Prozent, Kontrollseite = 100 % Wachstum
T^{++} = Transplantation mit großen knöchernen Anteilen
T^{+} = Transplantation mit kleinen knöchernen Anteilen

Im unmittelbaren Vergleich der Kurvenzusammenstellungen mit und ohne Nekrosen findet man ein prozentual geringeres Wachstum bei Transplantaten mit größeren knöchernen Anteilen als mit geringeren knöchernen Mitverpflanzungen. Das geringere Wachstum nach Transplantation größerer Knochenstücke ist unter anderem auf Wachstumsstörungen durch partielle oder komplette Nekrosen zurückzuführen. Bei Nichtauftreten von Nekrosen scheint die Größe der mitverpflanzten Knochenanteile von geringerer Bedeutung zu sein, da die prozentualen Wachstumsunterschiede nur gering sind. Allerdings steigt bei zunehmender Größe der transplantierten Knochenanteile die Gefahr der Nekrosebildung. Denn in der Gruppe der Knorpeltransplantate mit geringen Knochenanteilen traten bei 4 von 23 Tieren Nekrosen auf, gegenüber 8 Nekrosen bei 23 Tieren unter Mitverpflanzung größerer knöcherner Anteile.

4. Histologische Ergebnisse

4.1. Beckenkammknorpel mit geringen knöchernen Anteilen als Transplantat.

Am ersten postoperativen Tag finden wir sowohl auf epiphysärer als auch auch auf metaphysärer Seite eine Abgrenzung zwischen Transplantat und Wirtsknochen durch ein Hämatom. An der zum Transplantat gehörenden Eröffnungszone fallen an einzelnen Stellen Ablösungen von metaphysären Knochen auf.

Abb. 14: Beckenkammapophysentransplantat mit geringen knöchernen Anteilen, erster postoperativer Tag

E = Epiphyse T = Transplantat

M = Metaphyse H = Hämatom

Tier Nr. 182

Eine weitgehende Resorption des Hämatoms erfolgt bis zum 3. postoperativen Tag. Bindegewebe, welches vorwiegend vom Knochenmark ausgeht, findet sich jetzt in den kleinen Spalten zwischen Transplantat und Wirtsknochen. Die Longitudinalsepten der Eröffnungszone des Transplantats sind verschmälert, teilweise aufgelöst oder unterbrochen und besitzen an ihren distalen Enden keine knöchernen Anteile mehr. Die hypertrophen Zellen des Transplantatknorpels sind nicht mehr geordnet. Von mehreren Zellen sind nur noch die Hüllen vorhanden. Vom Periost des Wirtsknochens wuchert gefäßhaltiges Bindegewebe in die Stellen, an denen das Hämatom resorbiert wurde. Am 5. postoperativen Tag findet man den Abbau der mitverpflanzten knöchernen Anteile und starke Osteoblastenansammlungen, ohne daß Longitudinalfortsätze und enchondrale Knochenbildung nachweisbar wären.

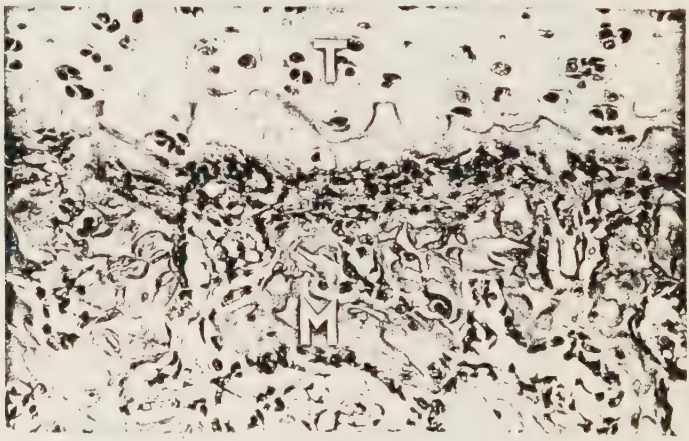

Abb. 15: Metaphysäre Seite des Transplantats, 5. postoperativer Tag
Abbau mitverpflanzter knöcherner Anteile, starke Osteoblastenreaktion, noch keine enchondrale Verknöcherung
T = Transplantat mit geringen knöchernen Anteilen
M = Metaphyse der Ulna
Tier Nr. 176

Die enchondrale Ossifikation zeigt sich erst am 7. Tag mit zahlreichen Längsbalken der Knorpelgrundsubstanz und lamellärer Knocheneinlagerung.

Nur an einigen Stellen der großblasigen Knorpelschicht und weiter distal lassen sich Nekrosen nachweisen.

Nach weitgehender Beruhigung der Strukturen in der metaphysären Eröffnungszone bis zum 10. Tag sind am 14. Tag überall durchgehende Longitudinalsepten zu finden. Eine weitere Stabilisierung der Verhältnisse finden wir in der dritten Woche. In der vierten Woche findet man eine regelmäßige Knochenbildung. Die Wachstumsfuge scheint verschmälert. Frühestens jetzt und bis zur 6. Woche noch deutlicher lassensich teilweise sekundäre Ossifikationszentren um die Gefäße herum nachweisen.

Abb. 16: Beginnende Ossifikationszentren (Pfeil), 4. postoperative Woche. Transplantat mit geringen knöchernen Anteilen. Tier Nr. 186.

Andere Transplantate weisen zu diesem Zeitpunkt noch keine vorzeitigen Alterungsvorgänge auf. In der 8. Woche haben sich die Ossifikationszentren vergrößert und sind nun eindeutig, während sich die Wachstumsfuge weiterhin verschmälert hat.

4.2. Beckekammknorpeltransplantat mit großen knöchernen Anteilen

Am 1. postoperativen Tag findet man nicht nur metaphysär und epiphysär, sondern auch radialwärts und lateral ein Hämatom. Die Begrenzung zwischen Wirtsknochen und Transplantat ist am 3. Tag noch deutlicher feststellbar. Am Übergang von Transplantat zum Wirtsknochen findet man zell- und faserreiches, teilweise auch gefäßreiches Bindegewebe. Im Transplantat sind die Longitudinalsepten teilweise unterbrochen und desorientiert, wobei die Schicht der hypertrophen Zellen insgesamt verbreitert erscheint.

Abb. 17: 3. postoperativer Tag, Bindegewebsbildung am Übergang von Wirtknochen zu Transplantatknochen (Pfeil 1). Bindegewebige Neubildung auf epiphysärer Seite (Pfeil 2), ungeordnete Lagerung von Longitudinalsepten und hypertrophen Zellen (Pfeil Transplantat mit großen knöchernen Anteilen. Tier Nr. 204

Am 5. postoperativen Tag findet man neben Bindegewebswucherungen eine starke Osteoblastentätigkeit an dem noch deutlich erkennbaren Übergang zwischen Transplantatknochen und Wirtsknochen. Eine geordnete enchondrale Ossifikation ist noch nicht nachweisbar.
Enchondrale Ossifikationsvorgänge zeigen sich an der metaphysären Eröffnungszone um den 10. Tag. Sie laufen unregelmäßig ab und bilden eine mosaikartige Struktur. Am 14. Tag ist es zur Verbindung des Transplantats mit dem Knochenbett und einer weitgehenden Knochenneubildung gekommen. In günstigen Fällen zeigt sich sowohl epiphysär als auch metaphysär eine durchgehende Ossifikation. Vereinzelt findet man Nekrosen. Sekundäre Ossifikationszentren treten bei gleichzeitiger Höhenabnahme des Transplantats in der 4. Woche auf.

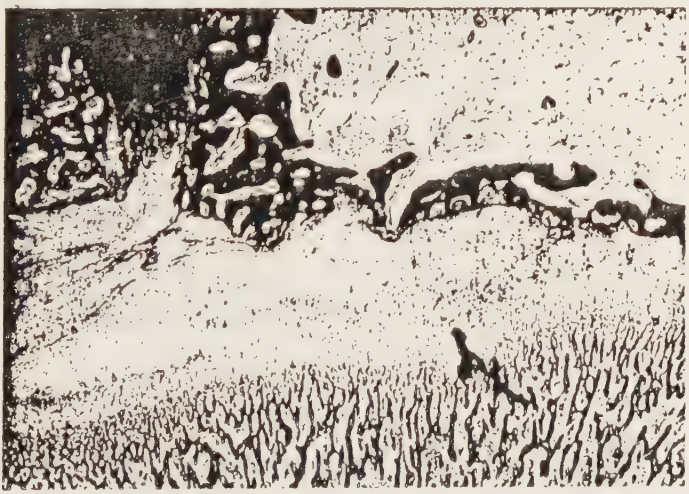

Abb. 18: 4. postoperative Woche, Ossifikationszentren links oben, Verschmälerung des Transplantats.
Transplantat mit großen knöchernen Anteilen, Tier Nr. 206

In der 8. postoperativen Woche sind die Ossifikationszentren soweit fortgeschritten, daß in ausgeprägten Fällen das Transplantat sogar durchbrochen, teilweise aber nur verschmälert wird.

Abb. 19: 8. postoperative Woche, weitere Ossifikationsvergrößerung und dadurch bedingte Transplantasverschmälerung. Tier Nr. 163

In der 10. und 11. Woche ist neben einer weiteren Verschmälerung metaphysär ein zunehmend direkter Übergang von Knorpelgrundsubstanz in Knochen feststellbar. Eine deutliche Verdickung und Verkürzung der Ulna und die daraus entstehende Deviation ist die Folge. Bei solchen ungünstigen Fällen kommt es zu einem weiteren Transplantatabbau und nur an einzelnen Stellen ist noch eine enchondrale Ossifikation nachweisbar.

Abb. 20: 12. postoperative Woche, ungünstiger Verlauf mit erheblichen Alterungsvorgängen im Bereich des Transplantats. Tier Nr. 164

5. Diskussion der histologischen Ergebnisse

Die beiden unterschiedlichen Transplantate zeigen histologische Gemeinsamkeiten. Sie heilen beide in der überwiegenden Mehrzahl ein und bilden auf der metaphysären Seite enchondral Knochen. Die Fähigkeit, Ossifikationszentren auszubilden, wie sie bei dem normalen Beckenkammapophysenknorpel gefunden werden, bleibt im Transplantat erhalten. Der geordnete Ablauf der Ossifikation kann bei beiden Transplantatgruppen an einzelnen Stellen gestört sein. Die Ursache ist im Zelluntergang einzelner Knorpelzellen und folgendem Einwuchern von Bindegewebe zu suchen.

Auf epiphysärer Seite verläuft die Knochenbildung über ein chondroides Gewebe teilweise enchondral, teilweise als metaplastische Knochenneubildung.

Der Zeitpunkt, an dem die Umbauprozesse abgeschlossen sind und die enchondrale Ossifikation beginnt, liegt unterschiedlich. Bei Transplantaten mit kleinen knöchernen Anteilen liegt er um den 6. bis 7. Tag, bei solchen mit größeren Abschnitten um den 10. Tag. Aufgrund dessen kann man sagen, daß der Beginn der enchondralen Ossifikation um so später einsetzt, je größer das transplantierte Knochenstück ist. Unterschiedlich liegen auch die Zeitpunkte des Auftretens der sekundären Ossifikationszentren. Bei Transplantaten mit geringen knöchernen Anteilen liegt er in Einzelfällen um die 4. Woche, vorwiegend jedoch um die 6. Woche, während bei großen knöchernen Transplantatanteilen um die 4. Woche Ossifikationszentren schon deutlich vorhanden sind. Das Auftreten der Ossifikationszentren

ist als Alterungsprozeß aufzufassen, der zur Verschmälerung der Transplantate und zum Nachlassen des Wachstums führt. Die vorzeitige Alterung der Wachstumsfuge im Transplantatbereich bewirkt in der Regel eine Verkürzung der transplantierten Seite mit entsprechender Deviation.

6. Auswirkung der Beckenkammentnahme auf die Entwicklung der Wirbelsäule der Versuchstiere

In einer Studie über die Entwicklung des Beckengürtels nach Entnahme des Beckenkamms bei Ratten fand HARRISON 1951, daß der Verlust eines Beckenkamms eine lumbale Skoliose erzeugte, deren Konvexität zur Gegenrichtung der operierten Seite zeigte und die im weiteren Wachstumsverlauf an Intensität zunahm. 1975 wies PONSETI in einer persönlichen Korrespondenz mit EULERT darauf hin, daß die Traumatisierung des Beckenkamms bei der Beckenosteotomie nach SALTER eine lumbale Skoliose zur Folge hat. Analog den Tierversuchen von HARRISON (1958) wurde bei unseren Kaninchen der Beckenkamm entnommen und die Auswirkungen auf die statische Abweichung röntgenologisch verfolgt.

Abb. 21: Wirbelsäule direkt postoperativ
Beckenkammentnahme (Pfeil)
Gerade Wirbelsäule. Tier Nr. 171

Nur in 3 von 46 Fällen konnten bei unseren Tieren Wachstumsstörungen der Wirbelsäule nachgewiesen werden, die sich dann auf die untere Lendenwirbelsäule beschränkten. Die beiden letzten Lendenwirbel stehen dabei konvexseitig zur geschädigten Beckenschaufel, wobei der letzte eine trapezförmige Gestalt mit verminderter Höhe auf der konkaven Seite einnimmt.

Abb. 22: Wirbelsäule 24. postoperative Woche
Tier Nr. 168

Während HARRISON die Konvexität der Skoliose zur Gegenrichtung der traumatisierten Seite beschreibt, zeigen sich bei unseren Tieren gegensinnige Verhältnisse d. h., die Konvexität der Skoliose liegt

auf der Seite der Beckenkammentnahme. Das Kreuzbein wird gelegentlich auf der geschädigten Seite hypoplastisch. Die vereinzelt vorkommende Synostose von Kreuzbein und Darmbeinschaufel scheint eine Folge der Verletzung der Ileo-Sacralfuge während der Entnahme der Beckenschaufel zu sein. Die aufgezeigten Veränderungen der unteren Lendenwirbelsäule sind wohl als Störungen anzusehen, die durch Narbenzug auf der traumatisierten Seite bedingt ist. Als wesentliche Kriterien sind in diesem Zusammenhang festzuhalten:

1. Wachstumsstörungen im Sinne einer Skoliose nach Entnahme des Beckenkamms sind sicher nicht die Regel.
2. Die Ausdehnung der Wirbelsäulenveränderung beschränkt sich auf eine kurzbogige Skoliose im Bereich der unteren Lendenwirbelsäule.
3. Die Ausprägung der Skoliose findet in der vorliegenden Arbeit sicher nicht solche Ausmaße, wie sie HARRISON (1958) beschrieb.

Zusammenfassung und Diskussion

EULERT und BITTERAUF (1976) haben durch experimentelle Untersuchungen am Kaninchen nachweisen können, daß der in den Bereich der vorher entfernten distalen Ulnafuge implantierte Knorpel vom Beckenkamm seine Wachstumspotenz in weitem Umfang behält und in ganz erheblichem Maße zum Wachstum der Vorderpfote beiträgt. Ziel dieser experimentellen Untersuchung ist festzustellen, ob die Größe mitverpflanzter knöcherner Anteile einen Einfluß auf die vom Transplantat ausgehende Wachtumsrate hat und ob durch die Entnahme am Beckenkamm Entwicklungsstörungen der Wirbelsäule zu erwarten sind. Die experimentelle Studie wurde an 50 Kaninchen durchgeführt. Man unterschied zwei Gruppen von Transplantationen:

1. Transplantation von Apophysenknorpel mit knöchernen Anteilen, deren Stärke unter 1 mm betrug
2. Transplantation von Apophysenknorpel mit knöchernen Anteilen der Stärke zwischen 3 und 4 mm.

Die Auswertung erfolgte röntgenologisch und histologisch. Zur röntgenologischen Kontrolle wurde proximal vom Transplantat durch die laterale Corticalis der Ulnadiaphyse ein Metalldraht gezogen. Auf der Gegenseite wurde ein vergleichbares Operationstrauma gesetzt und auch hier in die laterale Ulnacorticalis ein Röntgenmarkierungsdraht implantiert. Da bei Tieren gleichen Stammes und auch des gleichen Wurfes durch äußerliche Bedingungen eine erhebliche Beeinflussung des Wachstums stattfindet, wurden die vergleichenden Untersuchungen

der Wachstumszunahme jeweils nur am gleichen Tier durchgeführt. Die erste Röntgenkontrollaufnahme wurde direkt postoperativ durchgeführt. Während der folgenden vier Wochen erfolgten Aufnahmen im 7tägigem Abstand, danach im 14tägigem Abstand bis zum Abschluß des Experimentes nach der 24. postoperativen Woche. Es wurde jeweils der Abstand zwischen Markierungsdraht und proximaler Begrenzung der Ulnafuge in den oben genannten Zeitabständen gemessen. Die Tiere wurden jeweils am 1., 2., 3., 7., 10. und 14. postoperativen Tag und danach in wöchentlichen Abständen getötet. Nach Entnahme der operierten und nicht operierten Ulna wurden diese Präparate fixiert, entkalkt, eingebettet und gefärbt.

Die Mittelwerte der 23 beobachteten Fälle mit geringen knöchernen Anteilen wiesen innerhalb der ersten Woche ein Wachstum von 45 % im Vergleich zur Kontrollseite auf, wohingegen von den 23 Fällen mit großen knöchernen Anteilen nur ein Wachstum von 29 % nach der ersten Woche im Vergleich zur Kontrollseite festzustellen ist.

Bei der Gruppe der Transplantationen mit geringen knöchernen Anteilen resultiert eine durchschnittliche Wachstumsrate aller 23 Tiere von 71 % nach der 24. postoperativen Woche. 4 von 23 Tieren erfuhren durch frühzeitige Verknöcherung eine deutliche Wachstumsretardierung. Unter Ausschluß dieser 4 Nekrosen erfolgt eine Wachstumsrate von 74 % gegenüber der Kontrollseite. Bei der Gruppe der Transplantationen mit größeren knöchernen Anteilen findet man am Ende der 24. postoperativen Woche eine Wachstumsrate von 59 % gegenüber der Kontrollseite unter Einschluß der Nekrosen. Hier traten bei 8 von 23 operierten Tieren Nekrosen auf. Unter Ausschluß

dieser Nekrosen liegt die Wachstumsrate bei 70 % am Ende der 24. postoperativen Woche. Die partiellen Nekrosen zeigen sich in Form einer knöchernen Spangenbildung, die die Epiphyse mit der Metaphyse verbindet, während es bei den kompletten Nekrosen in der Regel zu einer allgemeinen Verknöcherung des Transplantates kommt. Durch den unmittelbaren Vergleich der Kurvenzusammenstellungen mit und ohne Nekrosen wird deutlich, daß die Häufigkeit der Nekrosenbildung einen entscheidenden Einfluß auf den Gesamtverlauf der Ergebnisse hat.
Bei Nichtauftreten von Nekrosen scheint die Größe der mitverpflanzten Knochenanteile von geringerer Bedeutung zu sein. Allerdings steigt bei zunehmender Größe mittransplantierter Knochenanteile die Gefahr der Nekrosenbildung.
Histologisch findet man postoperativ ein Hämatom, das bis zum 3. Tag wieder resorbiert wird. Es folgen Umbauvorgänge, die sich bis zum 6. bis 7. Tag bei der ersten Gruppe und bis zum 10. bis 14. postoperativen Tag bei der zweiten Gruppe weitgehend beruhigt haben. Dabei werden im Bereich des Knochentransplantats die Knochenbälkchen, die sich verschmälern, abgebaut. Nach starker Osteoblastenreaktion am Knochen/Knochenübergang erfolgt hier dann eine Einheilung. Einen solchen Abbau erfahren auch die knorpeligen Longitudinalsepten, die sich in die metaphysäre Eröffnungszone fortsetzen. Die ersten Anzeichen der enchondralen Ossifikation vom Knorpel aus im Bereich der metaphysären Eröffnungszone sind gekennzeichnet durch ununterbrochene Fortsetzung der Knorpelgrundsubstanz in Form der Longitudinalsepten in die metaphysäre Eröffnungszone mit dem daran anhaftenden Osteoblastensaum. Die enchondrale Knochenneubildung beginnt bei der Gruppe mit geringen knöchernen Anteilen um den 7. Tag, bei jener mit großen knöchernen Anteilen um den 10. postoperativen Tag.

Unterschiedlich ist der Zeitpunkt des Auftretens sekundärer Ossifikationszentren im Transplantatknorpel. Sie werden bei Transplantaten mit wenig knöchernen Anteilen um die 6. postoperative Woche, bei solchen mit großen knöchernen Anteilen um die 4. postoperative Woche sichtbar. Sie vergrößern sich weiterhin unter gleichzeitiger Verschmälerung der Wachstumsfuge. Die sekundären Ossifikationszentren können sich derart ausbreiten, daß in ausgeprägter Form der ganze Transplantatknorpel geteilt wird. Neben der weiteren Verschmälerung ist bei Transplantaten mit größeren knöchernen Anteilen zunehmend ein direkter Übergang von Knorpelgrundsubstanz des Transplantats in Knochen feststellbar, was eine Verdickung, Verkürzung und entsprechende Deviation der Ulna zur Folge hat. Bei solchen Fällen ist die enchondrale Ossifikation nur noch an einzelnen Stellen zu finden. Das Auftreten der Ossifikationszentren ist als vorzeitiger Alterungsprozeß anzusehen, der zur Verschmälerung der Fuge und zum Nachlassen des Wachstums führt.

Aufgrund der Ergebnisse kann man sagen, daß der Beginn der enchondralen Ossifikation umso später einsetzt, je größer das mittransplantierte Knochenstück ist.

Die Entnahme des Beckenkamms führte nur in Einzelfällen zu Wachstumsstörungen der Wirbelsäule im Sinne einer Skoliose, welche sich auf die untere Lendenwirbelsäule beschränkte. Beim Auftreten dieser Wirbelsäulenverbiegung liegt die Konvexität auf der Seite der Beckenkammentnahme.

III LITERATURVERZEICHNIS

1. AMPRINO, R.: Uptake of S^{35} in the differentiation and growth of cartilage and bone. Ciba Found. Symposion on bone structure and metabolism, J. u. A. Churchill, London (1956) 89

2. ARNOLD, M.: Histochemie - Einführung in Grundlagen und Prinzipien der Methoden Springer-Verlag, Berlin (1968)

3. BARGMANN, W.: Histologie und mikroskopische Anatomie des Menschen. Thieme-Verlag Stuttgart 1964

4. BENNINGHOFF, A.: Über den funktionellen Bau des Knorpels. Verh. Anat. Ges. 31. Vers. Erlangen 1922, 250

5. BERTHOLD, H.: Reifungs- und Alterungsprozesse in der Zytoarchitektonik des Knorpels der Epiphysenfugen. Z. Altersforsch. 8 (1954) 52

6. BEVELANDER, G. u.a.: The effect of the administration of Tetracycline on the development of the teeth. J. Dent. Res. 40 (1961) 1020

7. BLOOM, W., D. W. FAWCETT: A Textbook of Histology 8, Saunders Philadelphia and London (1962).

8. BÖHMIG, R.: Die Blutgefäße der Wirbelbandscheiben, das Verhalten des intervertebralen Chordasegments u. die Bedeutung beider für die Bandscheibenregeneration.
Langenbecks Arch. klin. Chir. 158 (1930) 37

9. BORST , M.: Versuche zur Transplantation von Gelenken.
Verh. Dtsch. Path. Ges. 15 (1912).

10. BRANEMARK, P.-J.: Vital microscopy of bone marrow in rabbit.
Scand. J. Clin. Lab. Invest. Suppl. 38 (1959).

11. BRODIN, H.: Longitudinal bonegrowth. The nutrition of the epiphyseal cartilages and the local blood supply.
Acta Orthop. Scand. Supp. 20 (1955).

12. BUCHER, O.: Histologie und mikroskopische Anatomie des Menschen.
4. Aufl., Verlag H. Huber, Bern u. Stuttgart, (1965)

13. COPENHAVER, W. M.: Bailey's Textbook of Histology 15,
Williams and Wilkins,Baltimoore (1964).

14. CAMERON, D. A.: Erosion of the epiphysis of the rat tibia by capillaries.
J. Bone Jt. Surg. 43 B (1961) 590

15. DIXON, T. F.,
H. R. PERKINS: The Chemistry of Calcification.
Biochemstry and Physiology of bone.
Ed. by G. H. Bourne. 2. pr., (1961) 287

16. DODDS, G. S.: Row formation and other types of arrangement of cartilage cells in enchondral ossification.
Anat. Rec. 46 (1930) 385

Osteoclasts and cartilage removal in enchondral ossification of certain mammals.
Amer. J. Anat. 50 (1932) 97

17. DODDS, G. S., H. C. Cameron: Studies on experimental rickets in rats. Structural modification of epiphyseal cartilages in the tibia and other bones.
Amer. J. Anat. 55 (1934) 135

18. DUTHIE, R. B., A. N. BARKER: An autoradiographic study of mucopolysaccharide and phosphate complexes in bone growth and repair.
J. Bone Jt. Surg. 37 B (1955) 304

19. EEG-LARSEN, N.: An experimental study on growth and glycolysis in the epiphyseal cartilage of rats.
Acta Physiol. Scand. Suppl. 128 (1956)

20. ENDERLEIN, : Zur Reimplantation des resezierten Intermediärknorpels beim Kaninchen.
Dtsch. Z. f. Chir. 51 (1899) 574

21. EULERT, J., H. BITTERAUF: Untersuchungen zur Transplantation von Wachstumsknorpel.
Z. Orthop. 114 (1976) 709

22. FELL, H. B., R. ROBINSON: Glycogen in Cartilage
Nature (London) 131 (1933) 62

23. FOHL, Th.: Weitere Versuche über die Transplantation Knorpelfuge.
Langenbecks Arch. klin. Chir. 155 (1925) 232

24. GALEAZZI, A.: Richerche cliniche e sperimentali sul trapianto della cartilagini interepifisaria.
Roma 1907. Ref. in: Hildebrands Jahresber. 13 (1907) 175

25. GARDENER, E., D. J. GRAY: Prenatal development of the human Knee and superior tibio fibula Joints Amer. J. Anat. 86 (1950) 235

26. GIANI, R.: Del trapianto della Cartilagine coniugale.
Arch. Orthop. 30 (1913) 623.
Ref. in: Zbl. Ges. Chir. 4 (1914) 765

27. GODMAN, K. P. PORTER: Chondrogenesis, studies with the electon microscope.
J. biophys. biochem. cytol. 8 (1960) 719

28. GÖTHMAN, L.: Vascular reaction in experimental fractures. Microangiographic and radioisotope studies.
Acta Chir. Scand. Supp. 284 (1961)

29. HAINES, R. W.: Cartilage canals.
J. Anat. (London) 68 (1933) 45

30. HALL, M. C.: The locomotor system. Functional histology.
Thomas, Springfield (1965)

31. HAM, A.W., T. S. Leeson: Histology, Pitman, London and Lippincott, Philadelphia (1965)

32. HARADA, M.: Experimental studies on growth cartilage of iliac crest and their clinical application.
Wakajama Med. Rep. 1 (1953) 57

33. HARRIS, W. R., R. MARTIN, M. TILE: Transplantation of the Epiphyseal Plate. J. Bone Jt. Surg. 47 A (1965) 897

34. HARRISON, T. J.: Studies on pelvic growth in the rat J. of Anat. 92 (1958) 483

35. HEIKEL, H. V. A.: Experimental epiphyseal transplantation I. Acta Orthop. Scand., Supp. 29 (1960)

Experimental epiphyseal transplantation II. Acta Orthop. Scand. Suppl. 30 (1960)

36. HELFERICH, H.: Versuche über die Transplantation des Intermediärknorpels wachsender Röhrenknochen. Dtsch. Z. f. Chir. 51 (1899) 564

37. HELLER, E.: Experimentelle Untersuchungen über die Transplantation des Intermediärknorpels in Form der halbseitigen Gelenktransplantation. Langebecks Arch. klin. Chir. 104 (1914) 843

Versuche über die Transplantation der Knorpelfuge. Langenbecks Arch. klin. Chir. 109 (1918) 1

38. HINTZSCHE, E.: Untersuchungen an Stützgewebe I. Über die Bedeutung der Gefäßkanäle im Knorpel nach Befunden am distalen Ende des menschlichen Schenkelbeins. Z. Mikr. Anat. Forsch. 12 (1928) 61

Untersuchungen an Stützgewebe II. Über Knochenbildungsfaktoren, insbes. über den Anteil der Blutgefäße an der Ossifikation. Z. Mikr. Anat. Forsch. 32 (1933) 1

39. HINTZSCHE, E., SCHMID: Untersuchungen an Stützgewebe IV. Weitere Befunde über die Gefäßkanäle im Knorpel nach Untersuchungen am Armskelett menschlicher Embryonen.
Z. Mikr. Anat. Forsch. 32 (1933) 1

40. HOLTROP, M. E.: The Origin of bone cells in enchondral ossification.Calcified Tissues, 3rd Europ. Symp. (1966) 32, Springer-Verlag

41. IRVING, M. H.: The blood supply of the growth cartilage in young rats.
J. Anat. 98 (1964) 631

42. JOHNSON, L. C.: Morphologic analysis in pathology. The kinetics of disease and general biology of bone.
Bone Biodynamics. Ed. by H. M. Frost, 543, Little and Brown, Bosten (1964).

43. KASSOWITZ, M.: Die normale Ossifikation und die Erkrankung des Knochensystems bei Rachitis und hereditärer Syphilis.
Med. Jb. I. Teil (1879) 145, 293

44. KEMBER, N. F.: Cell division in endochondral ossification. A study of cell proliferation in rat bones by the method of tritiatet thymidine autoradiography.
J. Bone Jt. Surg. 42-B (1960) 824

45. KNESE, K. H.: The ultrastructure of the hypertrophic cartilage cells.
Calcified tissues, 5. Europ. Symp. (Ed. by G. Milhand) (1968) 409

Struktur und Ultrastruktur des Knorpels.
Handbuch des med. Radiologen, IV/I
Springer-Verlag (1970).

46. KNESE, K. H., H. Biermann: Die Knochenbildung an Sehnen- und Bandansätzen im Bereich ursprünglich chondraler Apophysen. Z. Zellforsch. 49 (1958) 142

47. KNESE, K. H., A. M. KNOOP: Elektronenmikroskopische und histochemische Untersuchungen am Knorpelgewebe über dem Ort der Bildung des Mucopolysaccharid-Protein-Komplexes. Z. Zellforsch. 53 (1961) 201

Elektronenmikroskopische Beobachtungen über die Zellen in der Eröffnungszone des Epiphysenknorpels. Z. Zellforsch. 54 (1961) 1

48. KOTTNER, H.: Einige Dauerresultate der Transplantation aus der Leiche und aus dem Affen. Langenbecks Arch. klin. Chir. 102 (1913) 48

49. LACROIX, P.: The organization of bones, Churchill, London, 1951

Bone and cartilage. In the cell. J. Brachet and A. E. Mirsky, Academic press, New York, London 5 (1961) 219

50. Mc. LEAN, F. C., M. R. URIST: Bone. An introduction to the physiology of skeletal tissue . The university of Chicago press, Chicago and London 2. (1961)

51. Mc. LEAN, F. C., W. Bloom: Calcification and ossification. Calcification in normal growing bone. Ana. Rec. 78 (1940) 333

52. LEBLOND, C. P., R. C. GREULICH: Autoradiographic studies of bone formation and growth. Biochemistry and Physiology of Bone. Ed. by G. H. Bourne, Academic Press, New York 2. (1961) 325

53. MATTHIESSEN, D., W. WOLSCHNER, U. RODEGERDTS, H. THEMANN: Ultrastruktur der Wachtumsfuge. Symposium des SFB 88. Teratologische Forschung und Rehabilitation Mehrfachbehinderter, Bd. II, Münster, April (1976)

54. MORGAN, J. D.: Blood Supply of growing rabbit's tibia. J. Bone Jt. Surg. 41 B (1959) 185

55. MORSCHER, E., P. A. DESAULLES, R. SCHENK: Experimental studies on tensile strength and morphology of the epiphyseal cartilage at puberty. Ann. Paediat. 205 (1965) 112

56. NELSON, G. E. et. al.: Blood supply of the human tibia. J. Bone Jt. Surg. 42 A (1960) 625

57. OBATA, K.: Über Transplantation von Gelenken junger Tiere mit besonderer Berücksichtigung des Verhaltens des Intermediärknorpels. Beitr.Path. Anat. 59 (1914) 1

58. PARK, E. A.: The imprinting of nutrictional disturbances on the growing bone. Pediatrics, 33 Suppl. 1 (1964) 815

59. PONSETI, I. V., A. PEDRINI-MILLE, V. PEDRINI: Histological and Chemical analysis of human iliac crest cartilage. Calcif. Tiss. Res. 7 (1968) 197

60. PUTSCHAR, W.: Über Fett im Knorpel unter normalen und pathologischen Verhältnissen. Beitr.Path. Anat. 87 (1931) 526

61. O'RAHILLY, R., D. J. GRAY, E. GARDENER: Chondrification in the hands and feet of staged human embryos. Contr. Embryol. 36 (1957) 183

62. RIGAL, W. M.: The use of tritiated thymidine of studies of chondrogenesis. Radioisotopes and Bone. Ed. by F. C. Mc. Lean, Blackwell, Oxford (1962) 197

63. RING, P. A.: Transplantation of epiphyseal cartilage. J. Bone Jt. Surg. 37 B (1955) 642

64. RISSER, J. C., A. B. FERGUSSON: Scoliosis, its prognosis J. Bone Jt. Surg. A (1955) 1129

65. RODEGERDTS, U.: Die Wachstumsfuge. Morphologie, Histomorphometrik, Stoffwechsel und Funktion nach fugennaher Osteotomie. Habilitationsschrift der Universität Münster (1976)

66. ROMEIS, B.: Mikroskopische Technik R. Oldenbourg-Verlag München (1968)

67. SALTER, R. B., W. R. HARRIS: Injuries involving the epiphyseal plate. J. Bone Jt. Surg. 45 A (1963) 587

68. SCHAFFER, J.: Die Stützgewebe. Handbuch der mikroskopischen Anatomie des Menschen Bd. II, Springer (1930) 1

69. SCOTT, B. L., D. PEASE: Electronmicroscopy of the epiphyseal apparatus Anat. Rec. 126 (1956) 465

70. SILVERSKJÖLD, N: Ober Längenwachstum der Knochen und Transplantation von Epiphysenscheiben. Acta Chir. Scan. 75 (1934) 77

71. SISSONS, H. A.: Experimental determination of rats of longitudinal bone growth. J. Anat. 87 (1953) 228

72. STREETER, G. L.: Developmental horizons in human embryos (forth issue). A review of the histogenesis of cartilage and bone. Contr. Embryol. Carneg. Inst. 33 (1949) 14

73. TAILLARD, W., E. MORSCHER: Die Beinlängenunterschiede Karger, Basel und New York (1965)

74. TAKUMA, S.: Electron microscopy of the developing cartilaginous epiphyses Arch. Oral. Biol. 2 (1960) 111

75. V. TAPENHEIMER, H.: Studien zur Frage der Transplantationsfähigkeit des Epiphysenknorpels und des Gelenkknorpels. Z. Ges. Exp. Med. 1 (1913) 491

76. TROUPP, H.: Nervous and vascular influence on longitudinal growth of bone. An experimental study on rabbits. Acta Orthop. Scand., Supp. 51 (1961)

77. TRUETA, J.; V. P. AMATO: The vascular contribution to osteogenesis III. Changes in the growth cartilage caused by eyperimentally induced ischemia. J. Bone Jt. Surg. 42 B (1960) 571

78. TRUETA, J.; K. LITTLE: The vascular contribution to osteogenesis II. Studies with the electron microscope J. Bone Surg. 42 B (1960) 367

The vascular contribution to osteogenesis IV. The effect of pressure upon the epiphyseal cartilage of the rabbit. J. Bone Jt. Surg. 43 B (1961) 800

79. TRUETA, J., J. D. MORGAN: The vascular contribution to osteogenesis. Studies by injection method. J. Bone Jt. Surg. 42 B (1960) 97

80. WEINMANN, J. P., H. SICHER: Bone and Bones. Fundamentals of bone biology, Mosby, St. Louis 2 (1955)

81. WILLERT, G.: Autoplastische Transplantation knorpeliger Wachstumsfugen. Erg. Chir. Orthop. 47 (1965) 102

82. ZELANDER, T.: Ultrastructure of articular cartilage. Z. Zellforsch. 49 (1959) 720

83. ZOPPI: Del trapianta d. cartilag. interepifisaria. Arch. Par. La Scienze Med. (1900)

V. LEBENSLAUF

Am 28. Januar 1950 wurde ich, Eberhard Floetemeyer, als dritter Sohn des kaufmännischen Angestellten Arthur Floetemeyer und seiner Ehefrau Erna, geb. Schedrekies in Singen/Htwl., Kreis Konstanz geboren.

Von Ostern 1957 bis Ostern 1962 besuchte ich die Grundschule in Singen und wechselte 1962 auf das Gymnasium Singen über, an dem ich am 12. Juni 1970 die Reifeprüfung ablegte. Im September des gleichen Jahres trat ich als Praktikant in die Scheffel-Apotheke in Singen ein und bestand die Pharmazeutische Vorprüfung im September 1972 in Freiburg.

Das Medizinstudium begann ich im Sommersemester 1973 an der Universität Tübingen. Im März 1975 legte ich in Reutlingen die Ärztliche Vorprüfung ab. Nach bestandenem ersten Abschnitt der Ärztlichen Prüfung in Reutlingen im März 1976 begann ich mit der vorliegenden Dissertation.

Den zweiten Abschnitt der Ärztlichen Prüfung konnte ich im April 1978 mit Erfolg abschließen.

Die Beendigung des dritten Abschnitts der Ärztlichen Prüfung erfolgte am 2. Mai 1979.